

医学序贯试验



医学序贯试验

徐端正

上海科学技术出版社

医学序贯试验

徐端正

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海市印十二厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 8.5 字数 184,000

1979年7月第1版 1979年7月第1次印刷

印数: 1—23,000

书号: 14119·1375 定价: 0.80元

内 容 提 要

本书介绍序贯试验在医学研究中的应用，并较详尽地将序贯试验按类型、性质及指标等进行分类，重点用实例说明各类序贯试验的使用方法。

序贯试验常用于临床药物评价、药理实验及药物筛选等，其优点是用较少样本获得结论，特别适用于临床试验。本书在叙述上力求简明扼要，为使用方便，尽量用现成的表及图备查。

本书可作为临床医师、实验医学、生物统计以及其他科研工作者的参考书。

编著者的话

序贯试验应用于医学研究仅二十余年,这与其它医学统计的历史相比是年轻的。应用医学序贯试验会涉及一些较繁复的数学理论,它往往超出医学研究的范围,在国内很少见到应用。其值得使用的优点在于平均能用较少的样本获得较为可靠的结论。特点是逐一试验逐一分析,颇适用于临床药物评价,在国外医学杂志累见报道。

医学序贯试验的类型颇多,并且还有发展,其应用与评述皆散见于国外各类医学杂志。在国内尚未见有一本较完整的专著介绍。Armitage 曾于 1960 年著有《Sequential Medical Trial》一书,内容精练,但是较为简略,对于未熟悉数理统计的医学科研工作者来说,阅后仍难获得要领。因此,写一本在叙述上更浅近易懂,内容上更详尽丰富的医学序贯试验无疑是一个新的尝试。本书除收集了《Sequential Medical Trial》部分内容外,对于其中欠缺的以及以后发展的部分予以充实,对于医学中切实可用序贯试验的实例也尽量收集,有些已由作者在内部交流资料以综述形式发表(如本书的第二章的例 2.2、例 2.4、第二章第三节、第三章第一节的例 3.3、第五章部分以及第十章)。为了避免冗长的计算,简化试验方法,本书应用现成的以及作者自制的数值表备查,使序贯试验更简易可行。

本书在介绍医学序贯试验时,尽量免去繁复的数学理论,叙述也不用或少用专门术语,以便使不熟悉数理统计的医学

研究工作者易于看懂,同时多举实例以便于借鉴。在实例中,也介绍一些有关临床试验设计的方法,内容涉及对照、随机、配对、双盲以及指标的合理测量等。由于大部分实例来自国外杂志,其中设计与方法虽经作者修改,但可能有不适国情或仍有一定的谬误之处,因此在借鉴本书实例时,要有分析地灵活运用,避免生吞活剥地照搬。

在编写本书各章时,作者尽量保持其独立性,因此读者就不一定按顺序阅读本书,每节皆附实例与设计图,以便于理解或借鉴使用。建立序贯试验图所需的数值表,如有的至今还未见有发表的也由作者补上,有些繁琐的计算也由作者推导一些定型的公式使之简化,这样可使序贯试验摆脱繁琐的数学计算以利推广使用。

由于作者水平有限,内容遗漏与不当在所难免,希望专家们与读者读后不吝批评并提出宝贵意见,以便以后改正。

徐 端 正

于上海第一医学院药理教研组

1979年4月

目 录

第 一 章 总论	1
第一节 序贯试验在医学科学中的地位	1
第二节 序贯试验的类型	6
第三节 序贯试验的设计	11
第四节 使序贯试验为医学研究服务	13
第 二 章 开放型单向序贯试验	16
第一节 质反应试验	16
例 2·1 用猫试验氯丙嗪抗呕吐的效果	16
例 2·2 观察中药冠心苏合丸对狗冠状静脉 窦流量的影响	18
第二节 量反应试验	23
例 2·3 利尿药 Rolicton 和 Mictin 的利尿试验	23
例 2·4 观察冠心苏合丸对麻醉狗心肌耗氧量的影响	27
第三节 配对试验	31
例 2·5 试验冠心宁(Perhexiline)对心绞痛 病人的疗效	32
例 2·6 试验丙氯啦嗪(Prochlorperazine)对精神病 患者的紧张或忧虑感的疗效	36
例 2·7 用小鼠筛选对X线有防护作用的化合物	39
第四节 试验特征曲线	45
附表 2-A 质反应单向序贯试验边界系数表 ($\alpha = \beta = 0.05$; $\alpha = \beta = 0.01$)	50
附表 2-B 量反应单向序贯试验边界系数表 ($\alpha = \beta = 0.05$; $\alpha = \beta = 0.01$)	52

附表 2-C 质反应单向配对序贯试验边界系数表 ($\alpha = \beta = 0.05$; $\alpha = \beta = 0.01$)	54
第 三 章 开放型双向序贯试验	55
第一节 质反应试验	56
例 3·1 研究芳基烷酸类镇痛药非诺布洛芬(Fenoprofen) 对缓解风湿性关节炎的效果	58
例 3·2 比较 A、B 两种百日咳疫苗的预防效果	61
例 3·3 比较安眠酮与圈己巴比妥的安眠作用	66
第二节 量反应试验	68
例 3·4 应用肾型高血压狗比较抗高血压药胍苯吡嗪 与胍乙啶的降压效果	69
例 3·5 研究利血平对胃酸的影响	73
例 3·6 应用豚鼠作洋地黄生物检定	75
附表 3-A 质反应双向序贯试验数值用表 ($2\alpha = \beta = 0.05$)	80
附表 3-B 质反应双向序贯试验数值用表 ($2\alpha = 0.01$, $\beta = 0.05$)	81
附表 3-C 质反应双向序贯试验边界系数表 ($2\alpha = \beta = 0.05$; $2\alpha = \beta = 0.01$)	81
附表 3-D 量反应双向序贯试验数值用表 ($2\alpha = \beta = 0.05$)	82
第 四 章 序贯 t 检验	83
第一节 单向序贯 t 检验	85
例 4·1 用气雾吸入法比较氯化钙和肾上腺素对 支气管哮喘的疗效	86
例 4·2 研究妊娠毒血症是否与食纤维素过少有关	89
第二节 双向序贯 t 检验	91
例 4·3 以阿司匹林作对照药,研究抗风湿药强的松和保 泰松对风湿性关节炎的疗效	92

例 4·4 用双向序贯 t 检验观察丙氯啦嗪对精神病患者 的疗效	94
附表 4-A 单向序贯 t 检验上、下界限数值表 ($\alpha = \beta = 0.05$)	100
附表 4-B 单向序贯 t 检验上、下界限数值表 ($\alpha = \beta = 0.01$)	101
附表 4-C 双向序贯 t 检验上、下界限数值表 ($2\alpha = \beta = 0.05$)	102
附表 4-D 双向序贯 t 检验上、下界限数值表 ($2\alpha = \beta = 0.01$)	103
第 五 章 闭锁型序贯试验——截段设计	104
例 5·1 用大鼠筛选排钠利尿药(以尿内钠 离子浓度作指标)	108
例 5·2 用大鼠筛选利尿药(以尿量作指标)	113
第 六 章 质反应闭锁型序贯试验——格型设计 (Bross 设计)	118
第一节 两种定型设计	118
第二节 样本数估计	122
第三节 格型设计的应用	125
例 6·1 几种巴比妥类安眠药的临床对比	125
例 6·2 氯碘喹啉(Vioform)与安痢平(Entobex)合剂 治疗腹部手术后肠功能紊乱的效果观察	129
第 七 章 质反应闭锁型序贯试验——翼型设计 (Armitage 设计)	132
第一节 序贯试验图的设计	132
第二节 大样本与小样本试验	136
第三节 翼型设计的应用	138
例 7·1 比较吗啡二乙基吗啡(Pholcodine)与二乙基吗啡 的镇咳效果	139

例 7·2	比较苯乙肼与硫酸右苯丙胺(Dexamphetamine sulfate)对精神病患者的疗效	141
例 7·3	比较麻醉期控制性降压药阿方那特与氯化苯乙基托品(Phenactropinium chloride)	143
例 7·4	三矽酸镁与铝酸铋治疗胃溃疡的效果比较	144
例 7·5	观察抗冠心病药物对家兔实验性心肌缺血的影响	146
第四节	设计的选择	148
第五节	可信限问题	152
附表 7-A	小样本翼型设计的边界点坐标 ($2\alpha = \beta = 0.05$)	156
附表 7-B	小样本翼型设计的边界点坐标 ($2\alpha = 0.01, \beta = 0.05$)	158
第 八 章	量反应闭锁型序贯试验——楔型设计	160
例 8·1	比较 A、B 两种止痛药的作用时间	164
例 8·2	慢性支气管炎病人与正常人血液胆碱酯酶活性的比较	166
附表 8-A	$2\alpha = \beta = 0.05, \sigma^2 = 1, d = 1$ 时的楔型设计中 界坐标	169
附表 8-B	$2\alpha = \beta = 0.01, \sigma^2 = 1, d = 1$ 时的楔型设计中 界坐标	169
第 九 章	闭锁型序贯 t 检验	170
第一节	直线闭锁设计	171
例 9·1	用闭锁型序贯 t 检验比较麻醉期控制性降压药 阿方那特与氯化苯乙基托品	172
例 9·2	应用直线闭锁设计于例 8·2	173
第二节	楔型设计	175
例 9·3	应用楔型设计于例 9·1	177
例 9·4	用楔型设计比较两种治疗白血病药物的	

效果	177
例 9·5 评价氨基己酸对前列腺切除后的止血效果	179
附表 9-A 闭锁型序贯 t 检验(直线闭锁设计) 的最大样本数 N_1	181
附表 9-B 双向序贯 t 检验的模型设计边界坐标 ($2\alpha = \beta = 0.05, \delta = 0.50$)	181
附表 9-C 双向序贯 t 检验的模型设计边界坐标 ($2\alpha = \beta = 0.05, \delta = 1.0$)	182
第 十 章 补充两类质反应闭锁型序贯试验	183
第一节 单向的 Beckett 设计	184
例 10·1 将例 6·2 应用于 Beckett 设计	185
例 10·2 将例 2·6 应用于 Beckett 设计	187
第二节 双向的 Choi 设计	188
例 10·3 比较 A、B 抗凝血剂治疗复发性心肌梗塞 的效果	191
附表 10-A 序贯试验 Beckett 设计图的边界 系数表	192
附表 10-B 序贯试验 Choi 设计图的边界系数表	195
第十一章 求 LD_{50} 或 ED_{50} 的序贯试验	198
第一节 上下法	198
第二节 随机逼近法	202
第十二章 序贯试验在生物检定中的应用	207
第一节 热原试验	208
第二节 洋地黄检定	208
第三节 毒性检定	211
第十三章 序贯秩和检验	214
第一节 序贯秩和检验的应用条件	214
第二节 序贯秩和检验的设计与方法	215
例 13·1 以小鼠存活顺序作指标,用序贯秩和检验筛选	

对X线有防护作用的化合物	218
第三节 序贯秩和检验小组配对数估计	221
附表 13-A 序贯秩和检验的有效及无效 界限A、B 值表	223
附表 13-B 序贯秩和检验Z 值表	224
附录 I 数据变换	235
附录 II 序贯分析数学理论简介	239
附录 III 统计学用表	247
附表 III-A t 值表	247
附表 III-B χ^2 值表	249
附表 III-C F 值表	250
附表 III-D 相关系数 r 值表	253
附表 III-E r 转化Z 值表	254
附表 III-F 成对 t 检验所需样本数值表	255
附表 III-G 成组 t 检验所需样本数值表	256
附表 III-H 两百分率差别检验所需的每组样本数值表 (双向检验)	257
附表 III-I 两百分率差别检验所需的每组样本数值表 (单向检验)	258
附表 III-J 随机数字表	259

第一章 总 论

第一节 序贯试验在医学科学中的地位

序贯试验在二次世界大战期间用于军火质量检验。例如要比较两种不同构造的炮弹, 炮弹必须通过爆炸才能了解它们的性能, 但不能设想在试验炮弹的时候进行分堆或分组, 因此必须一个一个或一对一对地进行, 由于这种试验是破坏性的, 并且会危及试验者的安全, 加上试验的代价昂贵, 因此试验者必须设计一种试验方法, 要求: (1) 使试验的炮弹数尽可能少, (2) 试验要一个一个或一对一对地序贯进行, 一旦能作出判断时, 立即停止试验以免不必要浪费, (3) 要以较高的精确率区分哪一种炮弹有较好的性能, 哪一种较差。序贯试验正是在这样的现实要求下创始的^[1]。二次世界大战结束后, 序贯试验曾首先应用于工业产品的质量检验或生产条件的稳定性检验等。而应用于医学研究始于 50 年代, Bross^[2]在 1952 年提出将序贯试验用于新、老药的比较试验, 并设计了两张具有一定精确率的序贯试验图, 以通俗浅近的叙述方法介绍它的应用。以后就有不少医学工作者将 Bross 的序贯试验图用于安眠药以及镇痛药的临床比较等^[3,4]。Armitage^[5~8]在 1954 年及以后曾较详尽地介绍序贯试验在医学中的应用, 并设计一套适用于医学研究的序贯试验方法。试验者可根据试验的不同要求建立自己的序贯试验设计。不仅可利用观察指标的质的变化, 而且可利用量的变化进行试验。自此以后, 在

很多医学杂志中,有关应用序贯试验的报导就屡见不鲜。

序贯试验可广泛地应用于临床控制试验, 药物评价或药物筛选等。其特点不似一般的试验方法把病人或试验对象分配到几个试验组去分别进行试验, 而是每试验一个对象后及时分析及时总结, 一俟可下结论时, 立即停止试验。这种试验特点既可避免盲目加大各组的试验个数而造成浪费, 又不致由于试验个数过少而得不到应有的结论。一个设计周到的序贯试验法要比一般试验方法平均节省试验个数 30~50%。序贯试验的另一个特点是可预先规定试验结论所容许的假阳性率和假阴性率。假设试验者要比较两种镇痛药, 试验的结论可简单地概括为两种: (1) 镇痛药 A 与 B 无差别, (2) 镇痛药 A 与 B 有差别。前者称阴性结论, 后者称阳性结论。但由于试验误差的缘故, 不论阴性结论或阳性结论都有错误的可能。A 与 B 实际上无差别而错误地得出 A 与 B 有差别这个结论的可能性就称为假阳性率; A 与 B 实际上有差别而错误地得出 A 与 B 无差别这个结论的可能性就称为假阴性率。试验者必须尽可能使试验的假阳性率和假阴性率小, 以保证试验结论的可靠性, 但又要容许这两个较小的率的存在。完全不容许这两个率的存在是不切合实际的, 并且在理论上也是荒谬的。因为任何生物试验在误差存在的条件下, 要保证绝对的正确性是不可能的。一般容许这两个率有 5% 的误差 (要求较低的有 10%, 较高的有 1%), 也就是当试验者得出两镇痛药有差别的结论时, 容许有错误的可能性是 5%; 当得出两镇痛药无差别结论时, 容许有错误的可能性也是 5%。根据序贯试验的以上特点, 在药物试验中, 试验者可自己选定假阳性率与假阴性率来评价各种不同药物; 在药物筛选中, 假阳性率与假阴性率对药物的筛过与否起主要作用, 因此可以以此来决定药物过

筛时的“筛孔”大小。在临床药物试验中，由于试验的对象是病人，试验者不希望把无效的药物当作有效而贻误病人，因此可把假阳性率选得小一些；在大规模的药物筛选中，试验者不希望把有效的药物当作无效而筛过，因此可把假阴性率选得小一些等等。

序贯试验尤其适用于临床科研，这是因为病人陆续就医，特别当试验某种治疗非常见病的药物时，一个病人试验后，再试下一个就可能会间隔较长时间，序贯试验的每试验一个病人及时进行分析的特点恰好符合这类试验的要求，并由于一旦可得出结论时立即停止试验，如果药物无效，就可及早地避免以后的病人接受无效的药物；药物有效，也可尽快地使更多的病人接受有效的药物。因此，序贯试验一般颇受临床试验者所欢迎！

序贯试验也常用于动物实验，特别适用于急性大动物实验，这是因为大动物代价高昂，试验一般不宜成组地进行，且大动物实验的逐一结果却可用序贯试验法逐一地加以分析，因此根据序贯试验可节省试验对象数的优点，它可应用较少动物从而在较短时间使试验終了。这就使序贯试验的应用在动物实验中有一定的经济意义。除急性大动物实验外，序贯试验也可将急性小动物实验以小组为单位进行逐组试验，它与大动物实验一样，往往使实验收到节省动物从而节约时间的效果。

序贯试验法与一般的试验方法即固定样本试验法比较能显示出很大的优越性。在临床药物试验中尤为突出。譬如用固定样本法比较两药的优劣，病人数要预先决定，再将病人随机按排到两个所比较的治疗组，如果一个药物的疗效远超过另一药，那末很可能在一开始治疗少量病人后即可明确得出

结论。但由于固定样本法的两组病人已分配好，往往在结果已很明朗的情况下还在继续试验，这不仅由于继续一个不必要的试验造成经济损失外，还会使病人接受一个已证明较差或无效的药物进行治疗，这样的试验法显然是不合理的；在已证明两药无差别的情况下同样如此，譬如在比较的两药中，如果已证明一个有不良付反应或在经济上化费较大的药物与另一个既安全又经济的药物治疗效果无差别时，再把试验进行下去，同样是不合理的。序贯试验法能在一俟得出结论时，及早地停止试验，就能避免象固定样本试验法所存在的缺点。

事物总是一分为二的，序贯试验虽有上述优点，却存在一定的不足，首先是序贯试验在某些场合不可行，譬如在有些药物筛选试验中，试验必须大规模地进行，逐一地试验药物往往不切合实际。同样在临床试验也是如此，在某种新药开始作临床试验时，有时可能会有大批病人等候治疗，并急需得出治疗结果，如果用逐一试验的序贯法就可能化费较长时间，而固定样本法是可行的。譬如要试验一种抗病毒的新药治疗流行性感冒的效果就是如此。要试验一种新药对枯草热的治疗效果，序贯试验就较难保证在一个较短的枯草热病的季节内完成，这是因为序贯试验虽能节约受试病人数，但究竟用几个病人结束试验一般不能肯定，因此就不能保证在固定时期内完成试验。再者，如果决定药物疗效结果的时间过于长于病例加入试验的速度，以致当试验终了时还积有许多未观察完的病例，其结果可能会比一般试验方法所需病例数更多，且对病人不利。例如慢性病往往不能很快获得药物疗效的结果，且慢性病变化多端，差异复杂，不易比较，例如药物治疗慢性肺结核病就是如此，但有些慢性病能很快见到效果的则例外，例

如抗风湿药物对患有风湿性关节疼痛病人的效果；抗心绞痛药物对缓解心绞痛病人的效果等。试验对象的来源丰富或在实践中需用大量试验对象进行分析的试验也不适用序贯试验，例如某些流行病的调查、正常值的测定等。在动物试验中，只有少量有限个动物可供试验的就不宜用序贯试验，如猴子、绵羊、猪等；慢性动物试验需较长时间获试验结果的，例如试验某药物对狗的慢性毒性往往需要半年甚至一年，这样的试验就不应用序贯试验。

值得提出的是序贯试验法仅能对一个特定的单独问题作出回答，但一个单独问题往往要涉及其他很多问题，通过试验后，它们也需作出回答。但序贯试验法却往往在能作出这个单独问题的回答时就停止试验。譬如用序贯试验法来比较两种不同治疗法的生存率，但同样重要的是还需比较用这两种治疗后产生的并发症、一般情况、缓解或恶化程度以及持续时间，另外它与年龄、性别、临床改善程度的关系等。如果用序贯试验法仅用了少量的病人就回答了两死亡率的比较，就无法来回答其他一系列问题。显然，对于其他问题的解答，试验的病人数越多，能回答的问题就越广泛，分析得也就越详细，而序贯试验法就越不可行。

序贯试验同样不适用于几个医疗机构同时进行的联合试验。而且没有一个固定的受试病人数可预先决定，这对决定试验费用、制定预算、分配试验物资都会存在困难。

鉴于以上情况，一个医学科研工作者在进行试验设计时，可先考虑以下几个问题：(1)在现有的试验条件下，是否可应用序贯试验？(2)用序贯试验可以节省试验对象，这种节省对试验是否重要？(3)有什么条件与用序贯试验相抵触？可否弥补？当试验者进行以上权衡后，认为应用序贯试验是可行的，